

## Punktualstimulationstherapie

Durch eine Punktualstimulation, bei welcher elektrischer Strom über in die Haut eingestochene Nadelelektroden zugeführt wird, wobei diese Nadelelektroden insbesondere an spezifisch empfindlichen Punkten einer Ohrmuschel platziert werden, kann bei der überwiegenden Anzahl mit einer solchen Stimulation behandelter Patienten eine sehr gute Linderung vorliegender Schmerzen erzielt werden. Es wird meist eine Schmerzreduktion um mehrere Stufen der VAS-Skala (Visuelle Analoge Schmerzskala; 0 kein Schmerz, 1-3 geringer Schmerz, 4-6 starker Schmerz, 7-10 unerträglicher Schmerz) erreicht, in vielen Fällen Schmerzfreiheit. Verschiedene Patienten sprechen auf eine solche Punktualstimulation nicht oder nur in geringem Ausmaß an und es ist die mit einer solchen Punktualstimulation erzielbare Schmerzreduktion bei sehr starken Schmerzen oft unzureichend.

Die vorliegende Erfindung zeigt einen Weg zur Wirkungsintensivierung der vorgenannten Punktualstimulation, um auch bei Patienten, die auf diese Punktualstimulation nicht oder nur in geringem Ausmaß ansprechen, und bei Patienten, die an sehr starken Schmerzen leiden, eine gute Schmerzreduktion zu erzielen.

Die Erfindung sieht hierzu die Verwendung einer sterilen wässrigen Lösung einer den enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-Neuropeptiden hemmenden Substanz zur Herstellung eines zur intravenösen Infusion vorgesehenen Präparates für die Wirkungsintensivierung einer Punktualstimulationstherapie, bei der elektrischer Strom über in die Haut eingestochene Nadelelektroden zugeführt wird, vor. Mit Infusion der solcherart gebildeten Infusionslösung kann bei Patienten, die zuvor nicht oder nur unzureichend auf die Punktualstimulation angesprochen haben, bei der Punktualstimulation eine gute Stimulationswirkung im Sinne einer Schmerzreduktion erzielt werden und auch bei sehr starken Schmerzen eine weitgehende Schmerzreduktion bis hin zur Schmerzfreiheit erzielt werden. Es wird durch die Anwendung des zur intravenösen Infusion vorgesehenen Präparates der enzymatische Abbau der durch die Punktualstimulation aktivierten Opioid-Neuropeptide, wie Beta-Endorphine, Enkephaline, Endomorphine, Dynorphin und Orphanin-Q, gehemmt.

Vorzugsweise wird vorgesehen, dass zur Herstellung des zur intravenösen Infusion bestimmten Präparates eine sterile wässe-

rige Lösung mit einem Gehalt an der einen enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-Neuropeptiden hemmenden Substanz, insbesondere D-Phenylalanin, von mindestens 5 g/l angewendet wird. Das solcherart erhaltene Präparat weist eine gute Verträglichkeit bei gleichzeitig guter Abbauehemmung auf.

Eine günstige Variante ist dadurch gekennzeichnet, dass eine sterile wässrige Lösung mit einem Gehalt an D-Leucin von mindestens 5 g/l angewendet wird.

Eine weitere Variante, die hinsichtlich des Wirkungsspektrums der Abbauehemmung Vorteile zu bieten vermag, ist dadurch gekennzeichnet, dass eine sterile wässrige Lösung von D-Phenylalanin und D-Leucin mit einem Summengehalt von mindestens 5 g/l angewendet wird.

Eine Ausführungsform, bei der die Verträglichkeitsempfindung bei der Infusion des Präparates verbessert ist, ist dadurch gekennzeichnet, dass eine zusätzlich ein Antiemetikum enthaltende sterile wässrige Lösung angewendet wird.

Die vorliegende Erfindung schafft auch ein Verfahren zur Punktualstimulationstherapie, bei welcher elektrischer Strom über in die Haut eingestochene Nadelelektroden zugeführt wird, wobei ergänzend ein die Wirkung dieser Stimulation intensivierendes Präparat, welches eine den enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-Neuropeptiden hemmende Substanz enthält, in Form einer intravenösen Infusion verabreicht wird. Es ist damit eine gute Wirkung hinsichtlich eines raschen Wirkungseintrittes und einer Wirkungsintensivierung der Schmerzreduktion bis zur Schmerzausschaltung erzielbar und dies auch bei Patienten, die auf eine ohne die genannte Infusion erfolgende Punktualstimulation nicht oder nur in geringem Umfang ansprechen. Das Verfahren ist praktisch nebenwirkungsarm und bewirkt weder eine Atemdepression noch einen nachteiligen Einfluss auf das Herz-Kreislaufsystem.

Bei einer hinsichtlich der Dosierung und einer guten Abbauehemmung vorteilhaften Ausbildung des Verfahrens wird eine D-Phenylalanin enthaltende wässrige Lösung in Form einer intravenösen Infusion verabreicht. Eine gleichfalls günstige Variante sieht vor, dass eine D-Leucin enthaltende wässrige Lösung in Form einer intravenösen Infusion verabreicht wird. Zum Erzielen eines breiten Wirkungsspektrums der Abbauehemmung ist es günstig, wenn eine D-Phenylalanin und D-Leucin enthaltende wässrige Lö-

sung in Form einer intravenösen Infusion verabreicht wird. Bei der intravenösen Verabreichung einer Lösung von D-Phenylalanin wird vorteilhaft eine Menge von mehr als 0,1 g pro Kilo Körpergewicht des Behandelten verabreicht. Die Verabreichung von D-Phenylalanin erfolgt vorzugsweise in Form einer Lösung mit einer Konzentration von mindestens 5 g/l. Dies ist für die Abbauphemung günstig.

Hinsichtlich der zu erzielenden Abbauphemmung der während der Punktualstimulation freigesetzten Opioid-Neuropeptide, kann die Fließrate der Infusion in einem verhältnismäßig weiten Bereich gewählt werden. Geringe Fließraten werden allgemein angenehmer empfunden. Man kann die Fließrate auf das Befinden des Behandelten während der Infusion abstimmen. Durch Zusatz eines Antiemetikums zur Infusionslösung wird diese Abstimmung erleichtert. Eine Abstimmung der Fließrate der Infusion dahingehend, dass die Dauer der Infusion mindestens eine Stunde beträgt, ist in der Regel für das Befinden und auch für das Zusammenwirken mit der Punktualstimulation im Sinne einer Abbauphemmung günstig.

Vorzugsweise wird vorgesehen, dass die intravenöse Infusion während der mit Zufuhr elektrischen Stromes erfolgenden Punktualstimulation vorgenommen wird. Dies ergibt ein besonders gutes Zusammenwirken der Infusion mit der Punktualstimulation. Es ist dabei auch für einen raschen Wirkungseintritt günstig, wenn die intravenöse Infusion mindestens 10 min vor dem Beginn der Punktualstimulation begonnen wird.

Wird die Punktualstimulation durch Stromzufuhr über an sensiblen Punkten beider Ohren eingestochene Nadelelektroden vorgenommen, kann auch bei sehr starken Schmerzen eine weitgehende Schmerzreduktion bis zur Schmerzausschaltung erzielt und dabei auch die Punktualstimulation sehr gut gesteuert werden.

Für die Behandlung schwerer und chronischer Schmerzen ist es oft vorteilhaft, wenn die Behandlung an mehreren aufeinander folgenden Tagen vorgenommen wird und dabei an jedem dieser Tage eine mindestens eine Stunde dauernde Infusion und Punktualstimulation stattfindet.

Die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erzielte Schmerzreduktion hält in der Regel mehrere Tage bis zu mehreren Monaten an. Eine Wirkungsverlängerung kann oft auf einfache Weise dadurch erzielt werden, dass nach einem oder mehreren durch Infusion und beidohrige Punktualstimulation vorgenommenen Behand-

lungsvorgängen eine einohrige Punktualstimulation ohne Infusion vorgenommen wird.

Es ist auch oft von Vorteil, wenn an einem oder mehreren Tagen vor der mit Infusion und beidohriger Punktualstimulation auszuführenden Behandlung eine einohrige Punktualstimulation ohne Infusion vorgenommen wird oder mehrere einohrige Punktualstimulationen ohne Infusion vorgenommen werden.

Hinsichtlich des im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgenden Punktualstimulationsvorganges ist es günstig, wenn im Zuge des jeweiligen Punktualstimulationsvorganges zunächst mit hoher Frequenz im Bereich von 50 bis 500 Hz stimuliert wird und darauf folgend mit niedriger Frequenz im Bereich von 2 bis 20 Hz stimuliert wird. Es ist auch oft zur schnelleren Schmerzreduktion günstig, intermittierend mit hoher Frequenz im Bereich von 50 bis 500 Hz und mit niedriger Frequenz im Bereich von 2 bis 20 Hz zu stimulieren.

Gemäß einem weiteren Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung ein Set, umfassend eine sterilen wässrigen Lösung einer den enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-Neuropeptiden hemmenden Substanz und ein Punktualstimulationstherapie-Gerät, sowie die Verwendung dieses Sets zur Schmerzreduktion oder Schmerzausschaltung. Beispiele für Punktualstimulationstherapie-Geräte sind dem Fachmann geläufig, insbesondere aus der WO90/05560 A.

#### B e i s p i e l e :

##### Patientin 60 Jahre

Karzinompatienten mit generalisierten Metastasen wird üblicherweise eine palliative Schmerztherapie mit Opioiden je nach Schweregrad nach Klassifizierung der WHO verabreicht. In diesem schweren Fall konnte medikamentös hinsichtlich der Schmerzen keine halbwegs erträgliche Situation, geschweige denn Schmerzfreiheit, erzielt werden. Da die Patientin nicht schmerzfrei war, war das Gehen nur sehr mühsam und mit Gehhilfe möglich. Außerdem waren so hohe Dosen an Schmerzmitteln und Opioiden erforderlich, dass das Sensorium stark eingetrübt war.

Es wurde eine Punktualstimulationstherapie mit folgender Behandlungsfolge durchgeführt:

An jeweils drei aufeinander folgenden Tagen wurde stationär im Krankenhaus eine beidohrige Punktualstimulation bei gleichzeitiger intravenöser Infusion einer den enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-Neuropeptiden hemmenden Substanz durchgeführt. Danach wurde eine Punktualstimulation ohne Infusion während vier darauf folgender Tage mittels eines von der Patientin getragenen Kleingeräts zur Stromzufuhr an Nadelelektroden, welche an einem Ohr in die Haut eingestochen sind, vorgenommen. Diese Abfolge wurde in Abstimmung auf den Schmerzreduktionsbedarf der Patientin mehrmals wiederholt. Bei den mit gleichzeitiger Infusion vorgenommenen Punktualstimulationen wurde elektrischer Strom Nadelelektroden zugeführt, welche an sensiblen Punkten beider Ohren eingestochen waren. Als Infusion wurde eine 20 g/l-D-Phenylalanin enthaltende sterile wässrige Lösung verabreicht, wobei bei jedem Behandlungsvorgang eine Gesamtmenge an D-Phenylalanin von 200 bis 300 mg/Kilo Körpergewicht verabreicht wurde. An den jeweils ersten Tagen der dreitägigen Sequenzen wurde die Infusion mindestens 10 min vor der Punktualstimulation begonnen. Die Fließgeschwindigkeit der Infusion wurde einer Infusionsdauer von 2,5 bis 5 h entsprechend gewählt.

Im Laufe jedes Behandlungsvorganges wurde rasch eine Schmerzreduktion, die dann bis zur Schmerzfreiheit reichte, erzielt. Nach Beendigung jedes Behandlungsvorganges blieb die Schmerzfreiheit einige Zeit erhalten, wonach ein leichter Schmerzanstieg eintrat. Durch die an drei aufeinander folgenden Tagen vorgenommenen Behandlungsvorgänge mit Stimulation an beiden Ohren und Infusion wurde die Zeitspanne der Schmerzfreiheit verlängert. Dieser Zustand wurde durch die nachfolgende, ohne Infusion vorgenommene Stimulation an einem Ohr bis zur nächsten dreitägigen Sequenz verlängert.

Es wurde auf diese Weise ohne jede zusätzliche Medikation weitestgehende Schmerzreduktion bis hin zur völligen Schmerzfreiheit bei guter Mobilität der Patientin erzielt, wobei auch keine Eintrübung des Sensoriums eintrat.

#### Patientin 45 Jahre

Seit 8 Jahren chronische Pankreatitis-Zyste; bisher zweimal operiert. Seit 2 Monaten schwere Schmerzanfälle. Auch therapieresistente Rückenschmerzen. VAS-9,8. Medikation: Opiate, Buscopan etc., trotzdem nicht schmerzfrei. 39 kg Körpergewicht. In

- 6 -

letzter Zeit 11 kg abgenommen. Häufiges Erbrechen, Übelkeit. Operation zur Resektion des Pankreaskopfes beabsichtigt.

Aufnahme in Klinik. Ohne Infusion erfolgende Punktualstimulation durch Stromzufuhr zu Nadelelektroden, welche in ein Ohr eingestochen sind, während 4 Tagen. Hierdurch Schmerzreduktion erreicht. Nachfolgend Punktualstimulation durch Stromzufuhr zu Nadelelektroden, welche in beide Ohren eingestochen sind, und gleichzeitige intravenöse Infusion einer 15 g/l D-Phenylalanin enthaltenden wässrigen Lösung in einer Menge von 250 mg/kg Körpergewicht. Der Lösung war auch ein Antiemetikum zugesetzt. Dauer der Infusion etwa 3 h. Im Zuge dieser Behandlung Schmerzreduktion bis zur Schmerzfreiheit (VAS-0). Nach 8 Tagen Entlassung aus der Klinik - beschwerdefrei, kein Erbrechen, keine Übelkeit, keine Medikation. Bei der Entlassung Applikation eines Gerätes für eine wie oben erwähnte, ohne Infusion erfolgende Punktualstimulation an einem Ohr, 4 Tage lang. Beschwerdefreiheit bleibt während dieser Stimulationszeit erhalten. An den folgenden Tagen fallweise leichte Schmerzen im abdominalen Bereich. Drei Tage nach Beendigung der vorausgegangenen Stimulation wieder Applikation eines Gerätes für eine 4 Tage dauernde Stimulation - sofort deutliche Erleichterung. Nach dieser Stimulation wieder Schmerzzunahme, aber ohne Medikation erträglich. Nach 3 weiteren Tagen neuerlich Applikation eines solchen Gerätes - beschwerdefrei. Nach Abnahme des Gerätes wieder leichte Zunahme der Schmerzen, wobei die Anzahl der Schmerzattacken und deren Intensität im Vergleich zu früher abgenommen hat. Nach einigen Tagen wieder ein Gerät für 4 Tage dauernde einohrige Stimulation appliziert - beschwerdefrei. Nach Abnahme des Gerätes langsamer Anstieg der Schmerzen auf VAS-3-4. 10 Tage nach Abnahme des Gerätes wieder beidohrige Punktualstimulation mit intravenöser Infusion wie oben angeführt. Schmerzreduktion auf VAS-0. Danach völlige Schmerzfreiheit 48 h lang. Darauf folgend langsame Schmerzzunahme bis auf Maximum VAS-4. 2 Wochen nach der beidohrigen Punktualstimulation wieder Applikation eines Gerätes zur viertägigen einohrigen Stimulation ohne Infusion - beschwerdefrei während der Stimulation. Weitere 2 Wochen danach neuerlich Applikation eines solchen Gerätes - beschwerdefrei während der Stimulation. Danach wieder fallweise stärkere Schmerzen paraumbilikal. Wieder Applikation eines Gerätes wie erwähnt - beschwerdefrei während der Stimulation. Später plötzlicher Anstieg der Schmerzen. Deshalb

- 7 -

eine Woche danach neuerlich Punktualstimulation beidohrig mit Infusion. VAS-0. In den darauf folgenden Wochen wöchentlich Applikation eines Gerätes für viertägige einohrige Punktualstimulation. Während dieser Stimulationen Schmerzreduktion auf VAS-0. Auch während einer darauf folgenden dreiwöchigen Therapiepause keine Medikation, keine Übelkeit, kein Erbrechen. Gutes Befinden, guter Appetit, Körpergewicht nun 47 kg. Fortsetzung der Therapie mit Applikation des Gerätes für viertägige einohrige Stimulation in einwöchigen und zweiwöchigen Abständen. Die Notwendigkeit einer Operation erscheint nicht mehr gegeben.

#### Patient 64 Jahre

Leberzirrhose (transplantationsbedürftig). Schmerzhaftes über 20 Jahre therapieresistente Lumboschialgie VAS 9,5.

Primäre klinische Fragestellung, ob der Patient mit Punktualstimulation und Infusion schmerzfrei gestellt werden kann, weil postoperative Mobilisierung nach einer Transplantation für deren Erfolg unerlässlich ist. Deshalb sofort Punktualstimulation durch Stromzufuhr zu Nadelelektroden, welche in beide Ohren eingestochen waren und gleichzeitig intravenöse Infusion einer 20 g/l D-Phenylalanin enthaltenden wässrigen Lösung in einer 300 mg/kg Körpergewicht entsprechenden Menge. Infusionsdauer 3 h.

Im Zuge dieser Stimulation Schmerzreduktion von VAS 9,5 auf VAS 0. Patient verlässt schmerzfrei und ohne Eintrübung des Sensoriums bei gutem Wohlbefinden die Ambulanz. Fortsetzung dieser Behandlung durch einohrige Punktualstimulation ohne Infusion über 4 Tage. Danach noch immer völlig schmerzfrei. Im Laufe der folgenden Monate leichter Anstieg der Schmerzen bis letztendlich VAS-6. Daher nach 5 Monaten neuerlich beidohrige Punktualstimulation mit Infusion wie oben angeführt. Wieder völlige Schmerzfreiheit erzielt. Anschließend nochmals einohrige Punktualstimulation ohne Infusion über 4 Tage.

#### Patientin 70 Jahre

Seit einiger Zeit ständig Schmerzen im linken Mittelbauch und in der Schulter. VAS 9-10.

Vier Tage lang Punktualstimulation (ohne Infusion) durch Stromzufuhr zu Nadelelektroden, welche in ein Ohr eingestochen sind, ergab deutliche Schmerzlinderung von VAS-9 auf VAS-2 in

- 8 -

der Schulter und auf VAS-0 im linken Mittelbauch. Die Mittelschmerzen traten danach nicht mehr auf. Die weiteren Behandlungen waren nur mehr wegen der Schulterschmerzen erforderlich. Nach 3 weiteren therapiefreien Tagen wieder VAS-7. Neuerliche Punktualstimulation (4 Tage) wie vorstehend angeführt ergab weitere Schmerzlinderung. Nach 3 weiteren (therapiefreien) Tagen VAS-5. 10 Tage danach VAS-5. Nun Punktualstimulation durch Stromzufuhr zu Nadelelektroden, welche in beiden Ohren eingestochen waren und gleichzeitig intravenöse Infusion einer 20 g/l D-Phenylalanin enthaltenden Lösung in einer 300 mg/kg Körpergewicht entsprechenden Menge. Infusionsdauer: 3,5 h.

Reduktion der Schmerzen während dieser Behandlung auf VAS-0. Nach Beendigung dieser beidohrigen Punktualstimulation mit Infusion Fortsetzung der Behandlung durch einohrige elektrische Punktualstimulation ohne Infusion über 4 Tage. Während dieser Zeit keinerlei Schmerzen. Nach 3 weiteren (therapiefreien) Tagen etwa VAS-5. Dieser Schmerzzustand daraufhin im Wesentlichen gleichbleibend, d.h. seit Anfang der Therapie auf die Hälfte gesenkt. 1 Monat danach wieder Punktualstimulation einohrig, ohne Infusion, 4 Tage, Schmerzreduktion von VAS-7 auf VAS-0. Nach 3 weiteren Tagen noch hinsichtlich Rücken- und Schulterschmerzen schmerzfrei. 10 Tage danach Punktualstimulation beidohrig mit Infusion wie oben ausgeführt. Völlige Schmerzfreiheit. Erst nach 6 Wochen Anstieg auf VAS-2, aber keine Schmerzmedikamente erforderlich, gute Beweglichkeit. Neuerlich Punktualstimulation einohrig ohne Infusion - Schmerzfreiheit.

#### Patientin geb. 1967

Monatelang unerträgliche Schmerzen (VAS-10) am rechten Sprunggelenk. Stark gehbehindert. 2 Krücken erforderlich. Opiate zur Schmerzlinderung. Starke Schlafmittel zur Ermöglichung einer Nachtruhe. Später Diagnose; durch virale Infektion entstandenes Knochenmarksödem. Entlastung des Beines und Cortisontherapie. Rückbildung des Ödems brachte jedoch keine Besserung des Schmerzzustandes im Fußbereich. Zusätzlich starke Rückenschmerzen (VAS-8).

Punktualstimulation ohne Infusion über 4 Tage an einem Ohr erbrachte eine deutliche Schmerzlinderung der Rückenschmerzen von VAS-8 auf VAS-5, jedoch keine Linderung der Schmerzen im Fußbereich. Darauf folgend Punktualstimulationstherapie mit Sti-

mulation durch in beide Ohren eingestochene Nadelelektroden, denen elektrischer Strom zugeführt wurde, und gleichzeitige Verabreichung einer intravenösen Infusion einer 15 g/l D-Phenylalanin enthaltenden sterilen Lösung. Die Infusionsmenge wurde auf eine Verabreichung von 250 mg/kg Körpergewicht der Patientin abgestimmt. Die Fließgeschwindigkeit wurde entsprechend einer Infusionsdauer von 3 h eingestellt.

Dieser Punktualstimulationsvorgang führte zu völliger Schmerzfreiheit. Die Patientin konnte frei beweglich ohne Krücken die Ambulanz verlassen. Am selben Tag wurde ein Gerät für eine viertägige einohrige Punktualstimulation ohne Infusion appliziert. Während dieser Stimulation (4 Tage lang) im Wesentlichen schmerzfrei.

Nach einigen Tagen traten wieder zunehmend Schmerzen auf. Nach 1 Woche VAS-6. Es wurde neuerlich eine Punktualstimulation mit gleichzeitiger Infusion wie oben angeführt vorgenommen, in deren Verlauf wieder völlige Schmerzfreiheit (VAS-0) eintrat.

Es wurde vorgesehen, diese Schmerztherapie in voraussichtlich Wochenintervallen bis zum Abklingen der Viruserkrankung fortzusetzen. Nach zweimaliger jeweils viertägiger einohrig ausgeführter Stimulation war keine weitere Therapie mehr erforderlich. Patientin schmerzfrei.

#### Patient 46 Jahre

Nach Ganglionoperation an der linken Hand unerträgliche Schmerzen (VAS-10), welche zu einem ersten Revisionseingriff Anlass gaben, jedoch etwa 3 Wochen nach diesem wieder auftraten und nach einem zweiten Revisionseingriff sofort wieder aufgetreten sind. Ziehende, stechende Schmerzen bis in die Schulter. Infusionstherapie brachte keine Besserung. Etwa 1 Jahr nach der Ganglionoperation neuropathischer Schmerz, neuropathische Tendinopathie, VAS-10 - Opiate. Darauf folgende Laseroperation konnte den neuropathischen Schmerz zeitweise lindern, aber stechender Schmerz im Bereich des 1. und 2. Fingers blieb. Sudek. 6 Wochen nach Laseroperation dumpfer Schmerz im Unterarm. 10 Wochen nach Laseroperation weiter Schmerzen - Tendinopathie, Druckempfindlichkeit. 15 Wochen nach Laseroperation ziehende Schmerzen im Daumen. Später wieder fallweise Schmerzen VAS-8-9. Infiltration Scandicain gibt Besserung auf VAS-6. Später neuerlich Schmerzen: Daumen, linkes Handgelenk, Daumensattelgelenk druckschmerzhaft.

20 Monate nach der vorgenannten Laseroperation weitere Laseroperationen (Desservation und Laserschweißung). Postoperativ nach 2 Wochen brennender Schmerz in der ersten Interdigitalfalte - ausstrahlend bis in die Schulter. Schmerzen bleiben. Nach weiteren 5 Monaten VAS-8 im linken Unterarm. Nach weiteren 5 Monaten Brennen am Daumengrundgelenk und am Handgelenk. Nach weiteren 3 Monaten weitere Verschlechterung des Schmerzzustandes. Brennende Schmerzen auch im Unterarm. Durchgehend nur unbefriedigende Schmerzlinderung durch medikamentöse Therapie erzielbar.

16 Monate nach zweiter Laseroperation vier Tage lang einohrige elektrische Punktualstimulation ohne Infusion. Keine Schmerzreduktion erzielbar. Daraufhin beidohrige Punktualstimulation mit gleichzeitiger intravenöser Infusion einer 20 g/l D-Phenylalanin enthaltenden Lösung. Die Punktualstimulation erfolgte durch Stromzufuhr an in beide Ohren eingestochene Nadel-elektroden. Infusionsdauer 4 h. Infusionsmenge entsprechend 300 mg/kg Körpergewicht. Im Zuge dieser Behandlung wurde ausgehend von VAS-10 völlige Schmerzfreiheit (VAS-0) erzielt. Die völlige Schmerzfreiheit ermöglichte ein problemloses Bewegen der Hand. Die Schmerzfreiheit währte 3 Tage. Danach Anstieg der Schmerzen auf VAS-4. Daraufhin wurde eine weitere Punktualstimulation wie oben vorgesehen.

## Patentansprüche:

1. Verwendung einer sterilen wässrigen Lösung einer den enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-Neuropeptiden hemmenden Substanz zur Herstellung eines zur intravenösen Infusion vorgesehenen Präparates für die Wirkungsintensivierung einer Punktualstimulationstherapie, bei der elektrischer Strom über in die Haut eingestochene Nadelelektroden zugeführt wird.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine sterile wässrige Lösung mit einem Gehalt an der einen enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-Neuropeptiden hemmenden Substanz, insbesondere D-Phenylalanin, von mindestens 5 g/l angewendet wird.
3. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine sterile wässrige Lösung mit einem Gehalt an D-Leucin von mindestens 5 g/l angewendet wird.
4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine sterile wässrige Lösung von D-Phenylalanin und D-Leucin mit einem Summengehalt von mindestens 5 g/l angewendet wird.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass eine zusätzlich ein Antiemetikum enthaltende sterile wässrige Lösung angewendet wird.
6. Verfahren zur Punktualstimulationstherapie, bei welcher elektrischer Strom über in die Haut eingestochene Nadelelektroden zugeführt wird, wobei ergänzend ein die Wirkung dieser Stimulation intensivierendes Präparat, welches eine den enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-Neuropeptiden hemmende Substanz enthält, in Form einer intravenösen Infusion verabreicht wird.
7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei eine D-Phenylalanin enthaltende wässrige Lösung in Form einer intravenösen Infusion verabreicht wird.
8. Verfahren nach Anspruch 6, wobei eine D-Leucin enthaltende wässrige Lösung in Form einer intravenösen Infusion verabreicht

wird.

9. Verfahren nach Anspruch 6, wobei eine D-Phenylalanin und D-Leucin enthaltende wässrige Lösung in Form einer intravenösen Infusion verabreicht wird.

10. Verfahren nach Anspruch 7, wobei D-Phenylalanin in einer Menge von mehr als 0,1 g pro Kilo Körpergewicht des Behandelten in Form einer intravenösen Infusion verabreicht wird.

11. Verfahren nach Anspruch 7, wobei eine D-Phenylalanin in einer Konzentration von mindestens 5 g/l enthaltende wässrige Lösung verabreicht wird.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 11, wobei eine zusätzlich ein Antiemetikum enthaltende Lösung in Form einer intravenösen Infusion verabreicht wird.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 11, wobei die Dauer der Infusion mindestens eine Stunde beträgt.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 11, wobei die Dauer der Infusion 2 bis 3 Stunden beträgt.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 11, wobei die intravenöse Infusion während der mit Zufuhr elektrischen Stromes erfolgenden Punktualstimulation vorgenommen wird.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 11, wobei die intravenöse Infusion mindestens 10 min vor dem Beginn der Punktualstimulation begonnen wird und während der mit Zufuhr elektrischen Stromes erfolgenden Punktualstimulation fortgesetzt wird.

17. Verfahren nach Anspruch 6, wobei die Punktualstimulation durch Stromzufuhr über an sensitiven Punkten beider Ohren eingestochene Nadelelektroden vorgenommen wird.

18. Verfahren nach Anspruch 17, wobei die Behandlung an mehreren aufeinander folgenden Tagen vorgenommen wird und dabei an jedem dieser Tage eine mindestens eine Stunde dauernde Infusion und

Punktualstimulation stattfindet.

19. Verfahren nach Anspruch 17, wobei nach einem oder mehreren durch Infusion und beidohrige Punktualstimulation vorgenommenen Behandlungsvorgängen eine einohrige Punktualstimulation ohne Infusion vorgenommen wird.

20. Verfahren nach Anspruch 18, wobei nach einem oder mehreren durch Infusion und beidohrige Punktualstimulation vorgenommenen Behandlungsvorgängen eine einohrige Punktualstimulation ohne Infusion vorgenommen wird.

21. Verfahren nach Anspruch 17, wobei an einem oder mehreren Tagen vor der durch Infusion und beidohrige Punktualstimulation auszuführenden Behandlung eine oder mehrere einohrige Punktualstimulationen vorgenommen wird bzw. werden.

22. Verfahren nach Anspruch 18, wobei an einem oder mehreren Tagen vor der durch Infusion und beidohrige Punktualstimulation auszuführenden Behandlung eine oder mehrere einohrige Punktualstimulationen vorgenommen wird bzw. werden.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 22, wobei im Zuge des jeweiligen Punktualstimulationsvorganges zunächst mit hoher Frequenz im Bereich von 50 bis 500 Hz stimuliert wird und darauf folgend mit niedriger Frequenz im Bereich von 2 bis 20 Hz stimuliert wird.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 17 bis 22, wobei im Zuge des jeweiligen Punktualstimulationsvorganges intermittierend mit hoher Frequenz im Bereich von 50 bis 500 Hz und mit niedriger Frequenz im Bereich von 2 bis 20 Hz stimuliert wird.

25. Set, umfassend eine sterilen wässrigen Lösung einer den enzymatischen Abbau von endogenen Opioid-Neuropeptiden hemmenden Substanz und ein Punktualstimulationstherapie-Gerät

26. Verwendung des Sets nach Anspruch 25 zur Schmerzreduktion oder Schmerzausschaltung.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT2004/000390

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K31/198 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EHRENPREIS S: "D-phenylalanine and other enkephalinase inhibitors as pharmacological agents: Implications for some important therapeutic application" ACUPUNCTURE AND ELECTRO-THERAPEUTICS RESEARCH 1982 UNITED KINGDOM, vol. 7, no. 2-3, 1982, pages 157-172, XP009043539 page 163, paragraph 2 - page 164, paragraph 1  ----- -/--	1-26

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 February 2005

Date of mailing of the international search report

03/03/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Loher, F

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/AT2004/000390

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EHRENPREIS S: "Pharmacology of enkephalinase inhibitors: Animal and human studies" ACUPUNCTURE AND ELECTRO-THERAPEUTICS RESEARCH 1985 UNITED STATES, vol. 10, no. 3, 1985, pages 203-208, XP009043546 ISSN: 0360-1293 page 205, paragraph 2	1-26
X	CHENG R S S ET AL: "A combined treatment with D-amino acids and electroacupuncture produces a greater analgesia than either treatment alone; naloxone reverses these effects" PAIN 1980 NETHERLANDS, vol. 8, no. 2, 1980, pages 231-236, XP002316290 the whole document	1-26
X	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1991, KALYUZHNYI L V ET AL: "THE EFFECT OF AN ENKEPHALINASE BLOCKER ON ACUPUNCTURE RESULTS IN ACUPUNCTURE-SENSITIVE AND ACUPUNCTURE-RESISTANT RABBITS" XP002316291 Database accession no. PREV199294021147 abstract & BYULLETEN' EKSPERIMENTAL'NOI BIOLOGII I MEDITSINY, vol. 112, no. 12, 1991, pages 571-573, ISSN: 0365-9615	1-26
X	EP 0 004 040 A (MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG) 19 September 1979 (1979-09-19) page 3, line 14 - line 28 page 16 table 5	1-26

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/AT2004/000390

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0004040	A	19-09-1979	DE 2908127 A1	06-09-1979
			DE 2966241 D1	10-11-1983
			EP 0004040 A1	19-09-1979
			US 4439452 A	27-03-1984
			BE 874566 A1	03-09-1979
			CA 1117420 A1	02-02-1982
			JP 54122709 A	22-09-1979
			US 4579843 A	01-04-1986
			US 4687781 A	18-08-1987
			ZA 7900994 A	26-03-1980

---

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AT2004/000390

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 6 to 24 and 26 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/AT2004/000390

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K31/198 A61P25/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>EHRENPREIS S: "D-phenylalanine and other enkephalinase inhibitors as pharmacological agents: Implications for some important therapeutic application"</p> <p>ACUPUNCTURE AND ELECTRO-THERAPEUTICS</p> <p>RESEARCH 1982 UNITED KINGDOM, Bd. 7, Nr. 2-3, 1982, Seiten 157-172, XP009043539</p> <p>Seite 163, Absatz 2 - Seite 164, Absatz 1</p> <p style="text-align: center;">----- -/-</p>	1-26

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Februar 2005

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

03/03/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Loher, F

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>EHRENPREIS S: "Pharmacology of enkephalinase inhibitors: Animal and human studies"</p> <p>ACUPUNCTURE AND ELECTRO-THERAPEUTICS RESEARCH 1985 UNITED STATES, Bd. 10, Nr. 3, 1985, Seiten 203-208, XP009043546</p> <p>ISSN: 0360-1293</p> <p>Seite 205, Absatz 2</p>	1-26
X	<p>CHENG R S S ET AL: "A combined treatment with D-amino acids and electroacupuncture produces a greater analgesia than either treatment alone; naloxone reverses these effects"</p> <p>PAIN 1980 NETHERLANDS, Bd. 8, Nr. 2, 1980, Seiten 231-236, XP002316290</p> <p>das ganze Dokument</p>	1-26
X	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1991,</p> <p>KALYUZHNYI L V ET AL: "THE EFFECT OF AN ENKEPHALINASE BLOCKER ON ACUPUNCTURE RESULTS IN ACUPUNCTURE-SENSITIVE AND ACUPUNCTURE-RESISTANT RABBITS"</p> <p>XP002316291</p> <p>Database accession no. PREV199294021147</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>&amp; BYULLETEN' EKSPERIMENTAL'NOI BIOLOGII I MEDITSINY,</p> <p>Bd. 112, Nr. 12, 1991, Seiten 571-573, ISSN: 0365-9615</p>	1-26
X	<p>EP 0 004 040 A (MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG)</p> <p>19. September 1979 (1979-09-19)</p> <p>Seite 3, Zeile 14 - Zeile 28</p> <p>Seite 16</p> <p>Tabelle 5</p>	1-26

## Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl die Ansprüche 6–24 und 26 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

**PCT/AT2004/000390**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0004040	A	19-09-1979	DE	2908127 A1	06-09-1979
			DE	2966241 D1	10-11-1983
			EP	0004040 A1	19-09-1979
			US	4439452 A	27-03-1984
			BE	874566 A1	03-09-1979
			CA	1117420 A1	02-02-1982
			JP	54122709 A	22-09-1979
			US	4579843 A	01-04-1986
			US	4687781 A	18-08-1987
			ZA	7900994 A	26-03-1980
<hr/>					